Lane Medical Libra

Zur
Wirkung der Mucilaginosa

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Gerhard Schöne
aus Benndorf bei Merseburg

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1928

Zur
Wirkung der Mucilaginosa

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Gerhard Schöne
aus Benndorf bei Merseburg

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1928

Die therapeutische Wirkung der Mucilaginosa und der schleimhaltigen Mittel, seit alters her bekannt, wird als einhüllend, reizlindernd und resorptionshemmend beschrieben. Ihr Indikationsgebiet sind entzündliche Erkrankungen der Haut und besonders der Schleimhäute. Sie finden aber auch Anwendung bei Vergiftungen, um durch die Hemmung der Resorption und unter Umständen durch Aufhebung der lokalen Reizung die Gifte resorptiv und lokal unschädlich zu machen.

Diese seither angenommenen Wirkungen wurden durch die Untersuchungen von v. Tappeiner und Brandl[1]) auch experimentell gestützt. Besonders sinnfällig kann sie durch den Tappeinerschen Versuch am Reflexfrosch gezeigt werden, bei dem durch Benetzung des Beines mit einer dünnen, wässerigen Salzsäurelösung der Abwehrreflex des Beines ausgelöst wird, während nach Benetzung des Beines mit der gleichen Salzsäurekonzentration in Gummiarabikumlösung der Reflex verspätet oder gar nicht auslösbar ist. Die genannten Forscher haben auch zum erstenmal eine Erklärung für die Wirkungsweise der Mucilaginosa zu geben versucht, indem v. Tappeiner schreibt:

»In der Erhöhung der inneren Reibung bzw. in der Hemmung per Bewegung mancher Flüssigkeitsschichten, durch welche Bewegung vielfach in weit höherem Grade als durch die Bewegung einzelner Moleküle oder Ionen (Diffusionsströmung) die physiologische und pharmakologische Wirkung von Stoffen sowohl örtlich wie resorptiv ermöglicht

1) Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie 1902, Bd, 10. S. 67.

wird, ist mithin die empirisch gefundene und durch die vorausgegangenen Versuche nachgewiesene Wirkung der Mucilaginosa zu suchen.«

Löffler und Spiro[1]), die auch feststellten, daß die Giftwirkung verschiedener Pharmaka durch Kolloide gehemmt wird, sind nicht der Ansicht, daß die Viskosität der Lösungen die Ursache der Wirkung sei.

Die Tatsache, daß verhältnismäßig nur eine geringe Zahl praktisch angewandter Mucilaginosa von Brandl und v. Tappeiner untersucht worden sind, sowie der Mangel einer befriedigenden Erklärung für die Wirkungsweise, haben zum Teil den Anstoß zu den vorliegenden Versuchen gegeben. Sie wurden ebenfalls am Reflexfrosch angestellt.

Zur Herstellung des Präparates wurde Fröschen (Rana temporaria) durch einen Stich in der Verbindungslinie der hinteren Ränder des Trommelfelles das Rückenmark von der Medulla oblongata aus abgetrennt. Der Frosch wurde dann so aufgehängt, daß die Hinterbeine zunächst in gewöhnliches Wasser eintauchten. Zur Prüfung wurden sie dann herausgenommen, vorsichtig mit Filtrierpapier getrocknet und dann die Zehen abwechselnd in eine wässerige Salzsäurelösung und nach Abspülen mit Wasser und Trocknen mit Filtrierpapier in eine mucilaginöse Salzsäurelösung eingetaucht. Die wässerige Salzsäurelösung rief sehr bald eine starke reflektorische Bewegung, Herausziehen des Beines, hervor. In der mucilaginösen Salzsäurelösung wurde der Reflex je nach der Konzentration der Salzsäure und des Mucilaginosums verlangsamt, aufgehoben oder blieb unbeeinflußt. Trat innerhalb von 60 Sekunden der Reflex nicht auf, so wurde die Reaktion als negativ bezeichnet. Als niedrigste Salzsäurekonzentration, die einen lebhaften Reflex in dieser Zeit hervorbringt, wurde die Lösung von 0,1% festgelegt.

Es wurden untersucht: Gummiarabikum, Tubera Salep, Gummi Tragacanthae, Carrageen, Gelatine, Radix Colombo, Radix Althaeae, Lichen islandicus, Sago, Reis, und schließlich wurde auch Blutserum in den Kreis der Betrachtung gezogen.

Vom Gummiarabikum wurde eine 20%ige Lösung nach den Vorschriften des Arzneibuches hergestellt. 10 ccm dieser Lösung wurden mit Neutralrot als Indikator durch 0,6 ccm n/10 Natronlauge titriert. Der Säuregrad würde dem einer Salzsäure von 0,02% entsprechen. Es wurde nun festgestellt, welche Konzentrationen der Gummiarabikumlösung die 0,1%ige Salzsäurelösung und höhere Konzentrationen so unwirksam machen, daß die Säurelösung beim Frosch keinen Reflex mehr hervorzurufen vermag.

Aus einer großen Anzahl von Versuchen sei ein Protokoll wiedergegeben.

---

1) Kolloid-Zeitschr. 1920, Bd. 26, S. 27.

13. VII. Rana temporaria, ♀, dekapitiert 10^h 00′.

Zeit		Linkes Bein	Rechtes Bein
3^h 30′	0,1%ige HCl	2 Sekunden	2 Sekunden
	0,1 » » + 1%ige Gummiarabikumlösung	10 »	7 »
	0,1 » » + 2 » »	negativ	negativ
3^h 47′	0,1 » » + 3 » »	»	»
4^h 00′	0,15 » »	sofort	sofort
	0,15 » » + 5 » »	negativ	negativ
	0,15 » » + 7 » »	»	»
4^h 12′	0,15 » » + 3 » »	24 Sekunden	28 Sekunden
4^h 42′	0,2 » »	sofort	sofort
	0,2 » » + 8 » »	negativ	negativ
	0,2 » » +10 » »	»	»
5^h 12′	0,2 » » + 6 » »	21 Sekunden	36 Sekunden
5^h 25′	0,25 » »	sofort	sofort
	0,25 » » +10 » »	30 Sekunden	28 Sekunden
	0,25 » » +12 » »	14 »	16 »
5^h 50′	0,25 » » +14 » »	negativ	negativ
6^h 07′	0,3 » »	sofort	sofort
	0,3 » » +12 » »	13 Sekunden	13 Sekunden
	0,3 » » +15 » »	negativ	negativ

Eine Zusammenstellung der Grenzwerte sämtlicher Versuche mit Gummiarabikum zeigt, durch welche Verdünnungen des Mucilaginosums die reflexerregende Wirkung verschiedener Salzsäurekonzentrationen aufgehoben wird.

0,1 %ige HCl wird aufgehoben durch eine 3,0%ige Gummiarabikumlösung
0,15 » » » » » » 5,3 » »
0,2 » » » » » » 8,6 » »
0,25 » » » » » » 11,3 » »
0,3 » » » » » » 15,7 » »

Mucilago Salep wurde nach den Vorschriften des Deutschen Arzneibuches, 5. Aufl., hergestellt, indem 1 g Salep in eine Flasche geschüttet wird, die 9 ccm Wasser enthält. Nach Umschütteln werden dann 90 ccm siedendes Wasser zugefügt und bis zum Erkalten geschüttelt[1]). Diese 1%ige kolloidale Lösung ist sehr stark viskös. Sie reagiert neutral, schon durch einen Tropfen n/10 Natronlauge wird bei Neutralrot als Indikator Umschlag erzielt. Höhere Konzentrationen des Mucilago Salep herzustellen, ist wegen der großen Viskosität unmöglich.

Es zeigte sich, daß durch eine 1%ige kolloidale Lösung von Mucilago Salep nur eine Verzögerung, aber niemals eine Aufhebung der reflex-

1) Die Vorschriften des neuen Arzneibuches, 6. Aufl., kommen nicht in Frage, da zur Zubereitung des Mucilago Salep Alkohol verwandt wird.

erregenden Wirkung einer Salzsäurekonzentration von 0,1% festzustellen war.

Gummi Tragacanthae. Von dieser Substanz konnte wegen der großen Viskosität wiederum nur eine 1%ige Lösung durch Quellung von 1 g pulverisiertem Gummi Tragacanthae in 100 ccm Aqua dest. hergestellt werden. Die Reaktion dieser Lösung ist neutral. Aus den Protokollen, die der Raumersparnis halber nicht wiedergegeben werden, geht hervor, daß die äußerst visköse Tragacanthlösung gerade eben den kleinsten Salzsäurereiz von 0,1% aufhebt.

Carrageen. Als Ausgangslösung diente ein 30%iges Dekokt, die stark gefärbte Lösung verhält sich gegen Lackmus neutral.

Aus den Protokollen ergibt sich, daß eine 1,5%ige Carrageenlösung den Reiz einer 0,1%igen Salzsäurelösung und eine etwa 2%ige den einer 0,15%igen Salzsäurelösung aufhebt.

Gelatine. Sie wurde zu 2 g in 100 ccm heißem Wasser gelöst. Nach dem Erkalten war die Lösung von gallertiger Konsistenz und reagierte schwach sauer. 10 ccm wurden durch 0,4 ccm n/10 Natronlauge unter Zusatz von Neutralrot als Indikator titriert, das entspricht einer 0,014%igen Salzsäure, ein Säuregrad, der für die vorliegenden Versuche ohne Bedeutung ist. Die Versuche zeigen, daß Gelatine in der anwendbaren Konzentration von 1% nur den kleinsten Salzsäurereiz (0,1%) aufhebt.

Radix Colombo. Von dieser Droge ließ sich sogar ein 30%iges Dekokt herstellen. Die dunkel gefärbte, nur wenig viskose Lösung war von schwach saurer Reaktion. Wir haben es hier mit einem außerordentlich wirksamen Mucilaginosum zu tun, da sogar die 0,25%ige Salzsäure nach Zugabe von einer 23%igen Radix Colombo-Lösung keine Wirkung auf den Frosch mehr ausübt.

Es zeigt sich, daß der Reiz einer

0,1	%ige	HCl	von einem	5,00	%igen	Radix	Colombo-Dekokt	aufgehoben	wird	
0,15	»	»	»	»	12,25	»	»	»	»	»	»
0,2	»	»	»	»	16,00	»	»	»	»	»	»
0,25	»	»	»	»	22,75	»	»	»	»	»	»

Radix Althaeae. Ein daraus kalt bereitetes Dekokt war ziemlich dünnflüssig und reagierte neutral. In seiner Wirkung steht Radix Althaeae der Radix Colombo nahe; denn der Reiz einer

0,1	%ige	HCl	wird	von einem	5—6	%igen	Althaeadekokt	aufgehoben	
0,15	»	»	»	»	»	10—12	»	»	»
0,2	»	»	»	»	»	14—16	»	»	»
0,25	»	»	»	»	»	20	»	»	»

Agar-Agar. Es wurde ein 2%iges Dekokt bereitet, das beim Erkalten sehr zähflüssig wurde und neutral reagierte. Lichen islandicus. Ein 10%iges Dekokt hatte mäßig dickflüssige Konsistenz und reagierte sauer. 10 ccm werden durch 0,5 ccm n/10 Natronlauge titriert. Sago und Reis. Von beiden Substanzen wurde eine 4%ige Abkochung hergestellt, die beide neutral reagierten.

Keine der vier genannten Substanzen hebt in den verwendeten Konzentrationen den minimalen Salzsäurereiz von 0,1% auf. Die Untersuchungen über Reisschleim stehen somit in Einklang mit den Ergebnissen von W. Catel, J. Rosenbaum und R. Rühle[1]), die fanden, daß die peristaltikerregende Wirkung der Essigsäure bei lokaler Anwendung auf die Schleimhaut des Darmes durch Reisschleim in keiner Weise abgeschwächt wird.

Erörterung und Erklärung der Versuchsergebnisse.

Die oben wiedergegebene Erklärung von v. Tappeiner über die Wirkungsweise der Mucilaginosa ist zweifellos nicht befriedigend, wie auch schon Löffler und Spiro[2]) hervorheben. Nach v. Tappeiner und Brandl würde die Viskosität des Mucilaginosums eine wesentliche Rolle spielen, da diese Eigenschaft die schwere Verschieblichkeit der Massen gegeneinander bedingt. Aber schon bei oberflächlicher Betrachtung der vorliegenden Versuche erkennt man, daß die Viskosität in gar keinem Verhältnis zur reizlindernden Wirkung steht. Diese Ansicht konnte durch genaue Messungen der Viskosität mit Hilfe des Viskostagmometers nach Traube erhärtet werden.

Es zeigte sich, daß eine 16%ige Radix Althaeae-Lösung, die den Reiz einer 0,2%igen Salzsäure aufhebt, eine Viskosität von 1,14 — bezogen auf die Viskosität des Wassers = 1 — besitzt. Dagegen läßt sich bei der viel weniger wirksamen 3%igen Gummiarabikumlösung, die nur den 0,1%igen Salzsäurereiz aufhebt, eine Viskosität von 3,26 feststellen, und die ebenso schwach wirkende Carrageenlösung erwies sich so viskös, daß sie gar nicht aus dem Stagmometer abtropfte und daher nicht meßbar war.

Um nun in der Klärung dieser Frage weiter zu kommen, wurde das Gemisch Mucilaginosum-Salzsäure nach Art des Mageninhaltes auf Gesamtazidität und sogenannte »freie« Salzsäure titriert, um möglicherweise auf diese Art den Beweis einer Bindung der Salzsäure an das

1) Jahrb. f. Kinderheilk. 1925, Bd. 102, S. 14.
2) a. a. O.

Mucilaginosum zu erbringen. Entsprach beispielsweise die Azidität der wässerigen Salzsäurelösung einer Konzentration von 0,256% und die der 30%igen Althaeaelösung einem Säurewert von 0,08% HCl, so mußte rechnerisch eine Mischung beider Lösungen zu gleichen Teilen eine Säurekonzentration besitzen, die der einer 0,344%igen Salzsäure entsprach. Die Bestimmung der Gesamtazidität dieses Gemisches mit Phenolphthalein als Indikator ergab einen Säurewert, der einer 0,314%igen Salzsäure entsprach. Mithin waren nur 0,03% nicht mehr nachweisbar (wahrscheinlich die organische Säure des Mucilaginosums). Bei der Titration der freien HCl mit Kongorot als Indikator wurde eine Azidität von 0,212% HCl gefunden, also ein Säuregrad, der zweifellos einen sehr starken Reflex im biologischen Versuch hervorrufen mußte. Die Bindung von 0,1% HCl ist also viel zu gering, als daß dadurch die Wirkung der 20%igen Althaeaelösung erklärt werden könnte, die ja sogar eine 0,25%ige HCl-Lösung wirkungslos machen kann.

Es mußte also tatsächlich ein Vorgang vorhanden sein, der in viel höherem Grade als durch die vorhergehenden Versuche sich feststellen ließ, die Säure unwirksam gemacht hatte. Immerhin ist durch diese Titration gezeigt worden, daß 0,102% der Salzsäure sich ebenso verhält wie die sogenannte gebundene Salzsäure im Magensaft. Man kann also annehmen, daß fast 40% der Salzsäure eine »lockere Bindung« eingegangen wären.

Wie eben betont, reichen diese Feststellungen zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen nicht aus, und man wird infolgedessen nach anderen Ursachen Umschau halten müssen. Die Mucilaginosa gehören zu den hydrophilen Kolloiden. H. Freundlich[1]) schreibt: »Man wird nicht bezweifeln, daß die Mizellen eines hydrophilen Sols auch als Adsorbens wirken können und echt gelöste Moleküle adsorbieren. Ein wirklich sauber untersuchtes Beispiel hierfür ist noch nicht bekannt; man müßte dazu die Mizellen eines Sols, die einen anderen Stoff adsorbiert haben, durch Ultrafiltration von der intermizellären Flüssigkeit trennen und den ursprünglichen Gesamtgehalt an Adsorptiv sowie dessen Menge in der abfiltrierten Flüssigkeit bestimmen.«

Dies haben A. Lasnitzki und L. Farmer Loeb[2]) versucht: Sie gaben jedoch dieses Verfahren auf, da das Ultrafilter selbst eine erhebliche Menge des Adsorbendum adsorbierte. Sie wählten eine andere Methode, die auf folgender Erfahrung beruht: Bringt man in Wasser einen kapillaraktiven Stoff, so wird die Oberflächenspannung erniedrigt.

1) H. Freundlich, Kapillarchemie 3. Aufl., Leipzig 1923, S. 739.
2) Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 96.

Fügt man dazu eine kolloide Substanz, so wird die Oberflächenspannung wieder erhöht. Diese Erhöhung der Oberflächenspannung diente ihnen als Maß der Adsorption des kapillaraktiven Stoffes an das Kolloid, in diesem Falle Stärke und Gelatine. Aus verschiedenen von ihnen entwickelten Gründen sagen sie selbst, daß die Methode nur als vorläufiger Notbehelf in Frage kommen könne.

In vorliegendem Falle lag es nahe, die Wasserstoffionen in der wässerigen Salzsäure einerseits, in der mucilaginösen Salzsäurelösung andererseits zu bestimmen. Dies konnte entweder nach der Indikatormethode oder durch potentiometrische Messung geschehen. Im einzelnen wurde so vorgegangen, wie es L. Michaelis[1]) in seinem bekannten Leitfaden beschreibt.

Zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit diente die birnenförmige Wasserstoffelektrode von Michaelis. Doch stellte sich sehr bald heraus, daß das Verfahren nur bei den wenig viskösen Lösungen brauchbar war, da die dickflüssigeren Lösungen beim Durchleiten des Wasserstoffes aus der birnenförmigen Elektrode herausgetrieben wurden. Aber auch das Arbeiten mit der U-Elektrode war bei den dickflüssigen Lösungen so umständlich und zeitraubend, daß wir uns entschlossen, die Chinhydronelektrode in Anwendung zu bringen, die uns für unsere Versuche große Vorteile zu gewähren schien. Als Elektrodengefäß diente ein kleines Zentrifugierröhrchen, das mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen verschlossen wurde. Durch die eine Bohrung läuft ein Glasröhrchen, das unten die Platinblechelektrode trägt. Durch die zweite Bohrung wurde der Kaliumchlorid-Agarheber eingeführt. In das Elektrodengefäß wurde die Untersuchungsflüssigkeit eingegossen, eine Messerspitze Chinhydron in Substanz zugesetzt, mehrmals leicht geschüttelt, der Gummistopfen mit Elektrode und Agarheber aufgesetzt und die Messung sofort vorgenommen, da sich ja das Potential der Chinhydronelektrode sehr schnell einstellt. Als Vergleichselektrode diente die gesättigte Kalomelelktrode, die täglich mit Standardazetat oder anderen Testlösungen überprüft wurde. Sämtliche Messungen wurden bei einer Zimmertemperatur von 18° ausgeführt.

Der Wasserstoffexponent der Flüssigkeit mit unbekannter H-Ionenkonzentration läßt sich bei der Messung mit der Chinhydronelektrode nach folgender Formel berechnen:

$$p_H\ 18^\circ = \frac{0{,}4541 - \pi}{0{,}0577},$$

1) L. Michaelis, Praktikum der physikalischen Chemie 2. Aufl., Berlin 1926.

worin π die gemessene Potentialdifferenz in Volt ausdrückt. P. Auerbach[1]) gibt an Stelle von 0,4541 Volt 458,3 Millivolt an, ein Wert, den man durch Subtraktion 704,4 Millivolt — 246,1 Millivolt erhält. Letztere Zahl ist die Spannung der gesättigten Kalomelelktrode gegen eine Normalwasserstoffelektrode, die Auerbach von Michaelis übernimmt, der sie aber in der neuesten Auflage seines Leitfadens mit 0,2497 Volt angibt. Wir fanden diesen Wert ungefähr bestätigt, weshalb wir in der obigen Formel 0,4541 Volt einsetzten.

Vor Inangriffnahme unserer eigentlichen H-Ionenbestimmungen vergewisserten wir uns, daß auch wir gut übereinstimmende Ergebnisse bei Messungen sowohl mit der Chinhydronelektrode, als auch mit der Gaskette bekamen. Daneben wurden die Vergleichsmessungen mit Hilfe der Nitrophenolindikatorenmethode nach Michaelis geprüft, die allerdings nur Unterschiede von $p_H = 0{,}2$ abzulesen gestattet.

Aus der folgenden Tabelle lassen sich die Ergebnisse der Vorversuche entnehmen, die einem Vergleich der verschiedenen Methoden und vor allem der Sicherung unserer Technik gelten.

Tabelle 1.

Nr.	Art der Lösung	Errechneter Wert für p_H	Indikatorenwert für p_H	Gaskettenwert für p_H	Chinhydronkettenwert für p_H
1	Standardazetat. .	4,62	4,6	4,62	4,69
2	Phosphatgemisch	—	6,6—6,8	6,63	6,61
3	Glykokoll + HCl	—	3,4	3,32	3,38
4	n/100 HCl	2,02 .	—	2,02	2,05
5	n/1000 HCl	3,01	—	3,05	3,05

Nachdem so wiederholt gut übereinstimmende Messungen zwischen den einzelnen Meßarten ausgeführt waren, wurden die zu prüfenden wässerigen Salzsäurelösungen und die Mucilaginosum-Salzsäuregemische mit Hilfe der Chinhydronkette untersucht. Die gefundenen p_H- und die daraus berechneten H-Werte stellen die aktuelle Ionenkonzentration der Salzsäure dar.

Um eine bequeme Umrechnung der p_H-Werte in Prozentzahlen der Salzsäure zu ermöglichen, bedienten wir uns des Diagrammes eines Koordinatensystems, auf dessen Abszisse die Prozentzahlen in geometrischer Reihe aufgetragen sind und auf dessen Ordinate die zugehörigen p_H-

1) F. Auerbach, Zeitschr. f. physik. Chem. 1924, Bd. 110, S. 65.

Werte in arithmetischer Reihe sich finden. An dem Beispiel der Radix Althaeae, dessen kolloidale Lösung sich leicht herstellen läßt, wurde nun geprüft, ob sich die aktuelle Wasserstoffionenkonzentration mit den Ergebnissen des biologischen Versuches in Einklang bringen läßt. Folgende Tabelle gibt Aufschluß darüber:

Tabelle 2.

Gemisch	HCl in %	Radix Althaeae in %	p_H	Oder wiedergefundene HCl in %
I	0,075	+ 4	2,27	0,02
II	0,1	+ 7	2,47	0,013
III	0,125	+ 10	2,64	0,085
IV	0,15	+ 12,5	2,69	0,0075
V	0,175	+ 15	2,96	0,0075
VI	0,2	+ 18	2,79	0,0065
VII	0,225	+ 22	2,9	0,005
VIII	0,25	+ 27	3,0	0,0037

Man sieht aus diesem Versuch, daß die meßbare aktuelle Wasserstoffionen- bzw. Salzsäurekonzentration durch Zusatz des Mucilaginosums so gering geworden ist, daß sie im biologischen Versuch auch keinen reflexerregenden Reiz mehr ausüben konnte.

Durch die vorhergehenden Versuche war bewiesen worden, daß eine feste chemische Bindung der Salzsäure an das Mucilaginosum nicht vorhanden war, und daß z. B. höchstens eine »sehr lockere chemische« Bindung angenommen werden konnte; durch die Untersuchung der Wasserstoffionenkonzentration war aber gezeigt worden, daß die Salzsäure durch das Mucilaginosum noch in anderer Weise gebunden ist. Es lag nach den Erörterungen Freundlichs nahe, an eine Adsorption der Salzsäure an das hydrophile Kolloid des Mucilaginosums zu denken. Um dieser Annahme eine bessere Stütze zu geben, wurden noch weitere Versuche angestellt:

In Anlehnung an den biologischen Versuch war bisher sowohl die Konzentration der Salzsäure wie die des Mucilaginosums in demselben Sinne verändert worden. In der Tabelle 3 (s. S. 195) wird ein Versuch geschildert, in dem die gleiche Salzsäurekonzentration mit steigenden Mengen des Mucilaginosums gemischt wurde.

Die Mischungen zeigen deutlich, daß die Wasserstoffionenkonzentration einer sicher Reflex auslösenden Salzsäurekonzentration durch den Zusatz steigender Mengen des Mucilaginosums in zunehmendem Maße vermindert werden. Allerdings geht diese Abnahme nicht der

Tabelle 3.

Gemisch	HCl in %	Radix Althaeae in %	p_H	Oder wiedergefundene HCl in %
I	0,125	+ 2	1,61	0,095
II	0,125	+ 4	1,73	0,072
III	0,125	+ 7	1,97	0,043
IV	0,125	+ 10	2,25	0,037
V	0,125	+ 12,5	2,58	0,01
VI	0,125	+ 15	2,94	0,044

Konzentration des Mucilaginosums proportional; denn während eine 2%ige Althaeaelösung 24% der H-Ionen unwirksam macht, vermag erst eine 15%ige Althaeaelösung und nicht eine 8%ige, wie man vielleicht erwarten könnte, 96,8% der verfügbaren H-Ionen unschädlich zu machen.

Die Salzsäurewerte kann man auch in Mol bzw. Millimol angeben, um die Versuchsergebnisse in ein von Michaelis angegebenes Schema zu bringen. Wir erhalten so:

Tabelle 4.

In 100 ccm Lösung waren ursprünglich Millimol HCl	Menge der Radix Althaeae in 100 ccm Lösung	Wiedergefunden Millimol pro 100 ccm	Konzentration im Normal	Nicht mehr nachweisbare Menge HCl im ganzen	Nicht mehr nachweisbare Menge HCl pro Gramm Radix Althaeae
a	m	F	c	$a-F=x$	$\frac{x}{m}$
3,425 = 0,125%	2	2,6	0,026	0,825	0,4125
	4	1,968	0,01968	1,457	0,3642
	7	1,106	0,01106	2,319	0,3313
	10	0,5844	0,00584	2,8406	0,2840
	12,5	0,2705	0,00270	3,1545	0,2523
	15	0,1163	0,00116	3,3087	0,2206

In einer weiteren Reihe von Messungen wurde die Menge des Mucilaginosums gleich gehalten, dagegen die Menge der Salzsäure verändert.

Tabelle 5.

Gemisch	HCl in %	Radix Althaeae in %	p_H	Oder wiedergefundene HCl in %
I	0,1	+ 15	3,6	0,0009
II	0,125	± 15	3,012	0,0006
III	0,15	+ 15	2,596	0,009
IV	0,175	+ 15	2,338	0,015
V	0,2	+ 15	2,113	0,036
VI	0,225	+ 15	1,039	0,04
VII	0,25	+ 15	1,80	0,065

Wandelt man die in der Tabelle erhaltenen Werte wiederum in Mol bzw. Millimol um und trägt sie in das Michaelissche Schema ein, so erhält man:

Tabelle 6.

In 100 ccm Lösung waren ursprünglich Millimol HCl	Menge der Radix Althaeae in 100 ccm Lösung	Wiedergefunden Millimol pro 100 ccm	Konzentration in Normal	Nicht mehr nachweisbare Menge HCl im ganzen	pro Gramm Radix Althaeae
a	m	F	c	$a-F=x$	$\frac{x}{m}$
2,74 = 0,1 %	15	0,02538	0,0002538	2,7146	0,18097
3,425 = 0,125 »	15	0,099275	0,00099275	3,3257	0,2217
4,11 = 0,15 »	15	0,2614	0,002614	3,8486	0,2566
4,795 = 0,175 »	15	0,4783	0,004783	4,3167	0,2878
5,48 = 0,2 »	15	0,803	0,00803	4,677	0,3118
6,165 = 0,225 »	15	1,199	0,01199	4,966	0,331
6,85 = 0,25 »	15	1,661	0,01661	5,189	0,346

Trägt man die Werte für c und $\frac{x}{m}$ in ein Koordinatensystem ein, so bekommt man eine parabelähnliche Kurve.

Die einander entsprechenden Werte von $\log \frac{x}{m}$ und $\log c$ sind:

$\log \frac{x}{m}$:	$\log c$:
— 3,5956	— 0,4723
— 3,0032	— 0,6543
— 2,5828	— 0,5908
— 2,3203	— 0,5409
— 2,0953	— 0,5062
— 1,9213	— 0,4802
— 1,7797	— 0,4609

Diese Werte in ein Koordinatensystem eingetragen, ergeben nach geradliniger Interpolation annähernd eine Gerade; es ist damit bewiesen, daß für den geschilderten physikalischen Vorgang die Freundlichsche Adsorptionsisotherme Gültigkeit hat. Es dürfen also die beschriebenen Erscheinungen auf eine Adsorption zurückgeführt werden [1]).

In der letzten Spalte der Tabelle 4 sind die von 1 g Mucilaginosum adsorbierten Salzsäuremengen in Millimol angegeben. Man sieht, daß diese Werte mit Zunahme der Mucilaginosamenge abnehmen, eine Erscheinung, die auch A. Lasnitzki und L. Farmer Loeb fanden. Ob allerdings dieses Verhalten durch die Zusammenlagerung der Mizellen

1) Aus dem Diagramm kann man durch graphische Ausmessung n und $\log k$ bestimmen, und zwar ist $n = 0{,}166$ und $\log k = -0{,}155$, somit $k = 0{,}7$.

in höheren Konzentrationen und durch die damit bedingte Verkleinerung der Oberfläche der einzelnen Mizellen zu erklären ist, oder ob nicht auch das Verhältnis von Mucilaginosum und Salzsäure (Adsorbens und Adsorbendum) zueinander einen großen Einfluß dabei hat, kann wohl nicht ohne weiteres entschieden werden.

Den Wirkungsmechanismus der Mucilaginosa könnte man danach in drei Phasen gliedern: Ein Teil der Salzsäure, ungefähr 10%, vielleicht der in den Mucilaginosa enthaltenen freien Säure entsprechend, wird chemisch gebunden. Ein zweiter Teil, und zwar ungefähr 40%, wird wie die Säure im Magensaft »locker« gebunden; diese 40% sind durch Titration gegen Alkali mit Kongorot als Indikator nachweisbar, nicht aber mit Phenolphthalein als Indikator. Die restlichen 30—45% sind adsorptiv gebunden, durch Oberflächenwirkung der kolloiden Teilchen der Mucilaginosa.

Für die Anwendung der Mucilaginosa in der Therapie haben diese experimentellen Versuche keine Neuerungen gebracht. Man wird weiterhin, wie es die Empirie schon seit Jahrhunderten tut, die Mucilaginosa als reizmildernde Mittel bei allen entzündlichen Erkrankungen der Haut und der Schleimhaut und bei Vergiftungen anwenden.

Wollte man eine Ordnung nach der Wirkungsintensität der einzelnen Mucilaginosa aufstellen, so muß hervorgehoben werden, daß ein solcher Vergleich sich nur schlecht durchführen läßt. Für die praktische Anwendung läßt sich bei etwas grober Abschätzung der experimentellen Ergebnisse sagen, daß Gummiarabikum, Radix Althaeae und Radix Colombo am stärksten wirksam sind. Man kann von diesen Substanzen sehr hohe Konzentrationen herstellen, die nicht allzu viskös sind, aber doch eine große adsorptive Kraft haben, während die Schleimabkochungen von Sago, Reis usw. weniger wegen ihrer »reizmildernden« Wirkung, als ihres Nährwertes wegen Anwendung zu finden scheinen.

Anhang.

Nach derselben Anordnung wie die Mucilaginosa haben wir Rinderblutserum untersucht.

Dieses Protokollbeispiel (s. S. 198) zeigt, daß am Reflexfrosch 5 ccm des um die Hälfte verdünnten Serums den 0,25%igen Salzsäurereiz aufheben, also eine ziemlich starke »reizmildernde« Wirkung entfalten.

Die Titration ergibt: Das Serum ist bei Phenolphthalein als Indikator schwach alkalisch, Umschlag nach Zusatz von 2 Tropfen n/10 HCl. Die Gesamtazidität des Gemisches 5 ccm Serum + 5 ccm 0,5%ige HCl

Protokollbeispiel.

Rana temporaria, dekapitiert 1^h 00′.

Zeit		Rechtes Bein	Linkes Bein
3^h 45′	0,1 %ige HCl	13 Sekunden	7 Sekunden
3^h 55′	0,2 » » + 5 ccm Serum	—	—
4^h 05′	0,3 » » + 5 » »	negativ	negativ
4^h 15′	0,25 » » + 5 » »	26 Sekunden	12 Sekunden
4^h 25′	0,3 » » + 5 » »	9 »	9 »
4^h 40′	0,1 » »	10 »	9 »

wurde mit Phenolphthalein als Indikator auf 6,6 ccm n/10 Natronlauge festgestellt, entspricht also einem Salzsäurewert von 0,24%. Auf »freie HCl« wurde das Gemisch (Kongorot als Indikator) mit 4,3 ccm n/10 Natronlauge titriert, entsprechend einer Salzsäure von 0,157%, ein Säurewert, der am Reflexfrosch noch unbedingt einen Reiz auslösen müßte. Bei der potentiometrischen Messung findet man p_H des Gemisches = 2,055; die aktuelle Azidität entspricht also einer 0,036%igen Salzsäure.

4% der Salzsäure werden danach chemisch gebunden; dieser Wert entspricht ungefähr dem im Serum enthaltenen Alkali. 35% der Salzsäure sind »locker« und 48% adsorptiv gebunden.

Zusammenfassung.

1. Es werden nach dem bekannten v. Tappeinerschen Versuch Gummiarabikum, Tubera Salep, Gummi Tragacanthae, Carrageen, Gelatine, Radix Colombo, Radix Althaeae, Agar-Agar, Lichen islandicus, Sago und Reis am Reflexfrosch auf ihre den Salzsäurereiz unschädlich machende Wirkung untersucht.

2. Eine bestimmte Wirkungsreihenfolge läßt sich infolge der schlechten Vergleichbarkeit der hergestellten Lösungen nicht aufstellen, doch erweisen sich Gummiarabikum, Radix Althaeae und Radix Colombo bei verhältnismäßig geringer Viskosität am wirksamsten. Nur sehr geringe Wirkung entfalten Agar-Agar, Lichen islandicus, Sago- und Reisschleim.

3. Die Viskosität der Mucilaginosa erklärt nicht ihre Wirkung und steht mit ihr in keinem ursächlichen Zusammenhang.

4. Bei der Titration der Mucilaginosum-Salzsäuregemische mit Phenolphthalein als Indikator wurden ungefähr 90% der ursprünglich vorhandenen Salzsäure und mit Kongorot als Indikator ungefähr 50% der Salzsäure wiedergefunden, folglich sind etwa 10% der Salzsäure chemisch und 40% »locker« gebunden.

5. Die Bestimmung der H-Ionen ergibt, daß die aktuelle Azidität der Mucilaginosum-Salzsäuregemische nur 5—15% der ursprünglich vorhandenen Salzsäure ausmacht.

6. Die Wirkung der Mucilaginosa beruht also zum großen Teil auf dem physikalisch-chemischen Vorgang der Adsorption der Salzsäure an die Oberfläche der kolloiden Teilchen.

7. Rinderblutserum zeigt ein dem der Mucilaginosa ähnliches Verhalten.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 8. Mai 1903 in Dubro, Kreis Schweinitz, Provinz Sachsen, als Sohn des Pfarrers Paul Schöne. Vom sechsten bis neunten Lebensjahr besuchte ich die Volksschule. Im April 1913 wurde ich im Domgymnasium zu Merseburg aufgenommen. Nach acht Jahren, im Februar 1921, legte ich in derselben Anstalt die Abiturientenprüfung ab. Im April darauf bezog ich die Universität Halle, um Medizin zu studieren. Nach fünfsemestrigem Studium bestand ich am 3. August 1923 die ärztliche Vorprüfung. Das Wintersemester 1923/24 verbrachte ich in München, das darauffolgende Sommersemester in Greifswald. Im Wintersemester 1924/25 kehrte ich nach Halle zurück und bestand nach weiteren 3 Semestern am 2. Juni 1926 die ärztliche Prüfung. Vom 15. Juni 1926 bis 1. März 1927 war ich im Pharmakologischen Institut tätig und von da ab in der Medizinischen Klinik.

Meine Lehrer während meines Studiums waren: Abderhalden, Anton, Becher, Beneke, Boehme, Borst, Budde, Clausen, Denker, Eisenreich, Eisler, Gellhorn, Goebel, Groll, Grouven, Grund, Hecker, Isserlin, Karsten, Kochmann, Küssner, Loeffler, Mie, Fr. v. Müller, Nüssmann, Pels-Leusten, Poenitz, Van der Reis, Sauerbruch, P. Schmidt, Schoenfeld, A. Schulz, Seitz, Sellheim, Seufert, Stieda, Stieve, Straub, Straub, Voelcker, Volhard, Volkmann, Vorländer, Wetzel, Ziehen.

Colloquium am 29. Juni 1927.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.